

Summary

Thesis goal was the improvement of diagnosis methods for highlighting autoimmune changes in thyroid tissue in preoperative period; surgery intervention technique optimization and determining of the necessary quantity of thyroid tissue excised, depending on the degree of evolution of highlighted autoimmune changes.

There has been elaborated a complex of studies to the patients with hyper plastic benign diseases of TG that includes the following stages: clinical stage; laboratory stage: instrumental stage and cytomorphological stage.

Surgery treatment of benign hyper plastic diseases of thyroid gland, associated with autoimmune changes in thyroid tissue with a further monitoring of patients, provides a positive result and guarantees to patients a complete social and professional rehabilitation.

POSSIBILITĂȚI DE TRATAMENT AL CANCERULUI GLANDEI MAMARE, STADIILE II-III

Ludmila Dudareva-Istru, dr. h. în medicină, prof. cercet., **Angela Munteanu**, dr. în medicină, **Alexandru Zabunov**, dr. în medicină, **Svetlana Sidorova**, cercet. științ.,
Institutul Oncologic din Moldova

De studiul cancerul glandei mamare (CGM) sunt preocupați mulți savanți din toate țările lumii. Eforturile oncologilor sunt îndreptate spre majorarea eficacității tratamentului acestei patologii [3,7], deoarece incidența ei este în creștere permanentă [1,9], de asemenea și în Republica Moldova (anii 2000 - 35,4%; 2003 – 42,6%; 2004 - 46%), care deține locul întâi în structura morbidității oncologice.

Mortalitatea relativ constantă în ultimii ani pe fundalul morbidității în creștere și al numărului mare de cazuri avansate (stadiile III și IV au constituit în anul 2004 - 43,9%, iar stadiul II – 47,2%) la fel se consideră un proces răspândit ($T_1N_1M_0$, $T_2N_1M_0$) sau „nod-pozitive”, care demonstrează importanța metodelor contemporane complexe de tratament al cancerului mamar [2,4]. Rămâne în discuție problema importanței polichimioterapiei în plan neoadjuvant și adjuvant drept componentă a tratamentului complex radical și a influenței acesteia asupra rezultatelor la distanță [5,6,8].

Cele expuse mai sus, demonstrează necesitatea revizuirii strategiei tratamentului CGM, optimizării și standardizării tratamentului acestei patologii.

Scopul acestei investigații a fost ameliorarea rezultatelor la distanță ale tratamentului radical la paciențele cu CGM, stadiile II-III, prin optimizarea și standardizarea programelor de tratament specific.

Materiale și metode. În investigația dată, care reprezintă o temă a programului de stat, au fost incluse 584 de paciențe cu cancer la glanda mamară (CGM), stadiile II-III, confirmat citologic, care s-au tratat la Institutul Oncologic din Moldova în anii 1995-2005.

Din numărul total de paciențe – 172 au administrat tratament după program complex (PCHTN+TGT+MER+PCHTA) - lotul I, 203 paciențe după program complex nedeplin – lotul II, iar 209 paciențe au constituit lotul de control (III), deoarece tratamentul specific al acestora a început cu TGT preoperatorie și mastectomie. Grupele incluse în cercetarea noastră au fost identice după toți parametrii clinici analizați (vârsta, stadiul, dimensiunile tumorii primare, localizarea tumorii, afectarea sau neafectarea ganglionilor limfatici regionali, statusul ovarian menstrual etc.). Materialul primar a fost acumulat prin randomizare.

Majoritatea paciențelor au constituit intervalul de vârstă de 41-60 de ani – 69,33% cazuri cu vârsta medie pe loturi de $49,3 \pm 0,65$ de ani. Și-au păstrat funcția ovarian-menstruală 58,4% paciențe, în menopauză de până la 1 an s-au înregistrat 33,6% cazuri.

Cele mai multe paciențe au avut proces canceros local, răspândit la glanda mamară (st. IIb + IIIa + IIb) - 93,3% cazuri cu prezența ganglionilor limfatici axilari măriți (nod pozitiv).

Toate paciențele din loturile I și II (375) au început tratamentul specific cu PCHT neoadjuvantă,

care s-a efectuat după scheme-standard de PCHT: CMF și CAF. Numărul de cure a variat de la două la patru în funcție de stadiul inițial și eficacitatea curelor de PCHTN precedente cu un repaus între cure de 21-28 de zile în funcție de indicii hemodinamici. Tratament neoadjuvant după schema CMF au administrat 232 (61,87%) de paciente, iar după schema CAF - 143 (31,13%) de paciente. Deoarece schemele de PCHTN aplicate au fost standarde, toxicitatea acestora era moderată și reacțiile adverse se îmbinau satisfăcător cu terapia de corecție.

După 2-3 săptămâni de la PCHTN, la bolnave a fost inițiat TGT preoperatorie la focarul primar și căile limfatice adiacente în DST = 40- 52 Gy. Din numărul total de paciente investigate (375), TGT preoperatorie au administrat 332 (88,5%). După finisarea TGT preoperatorii, la 2-3 săptămâni s-a efectuat mastectomie radicală tip Madden – în 268 (71,42%) de cazuri – cu investigarea rezultatului morfologic definit și determinarea gradului de patomorfoză, a numărului de ganglioni limfatici regionali afectați de metastaze. Din diferite motive obiective n-au administrat etapa chirurgicală de tratament 107 (28,53%) paciente.

La 2-3 săptămâni după mastectomie se inițiază PCHT adjuvantă după schemele CMF – 2 și FAC – 2 (nu mai puțin de 4 cure cu repaus de 28 de zile). PCHTA au administrat în program deplin 249 (66,4%) de paciente și 126 (33,6%) necomplet.

Din 375 paciente incluse în cercetare, program complex (PCHTN + TGT + MER + PCHTA) au administrat în volum deplin 172 (45,87%) și nedeplin (din diferite motive obiective lipsea una din etapele de tratament descris după PCHTN) 203 (54,13%) paciente.

Rezultatele tratamentului au fost apreciate conform datelor clinice, oentgenologice (mamografic) și histologice. Aprecierea eficacității tratamentului și a efectelor toxice s-a efectuat conform recomandărilor OMS. Prelucrarea statistică a materialului s-a realizat la computerul „Pentium” – IV, fiind folosite diferite metode de apreciere a veridicității. În aprecierea rezultatelor la distanță s-a utilizat testul Caplan-Meier de formare a curbelor de supraviețuire și criteriile Cox – Mantel (Log-Rank) și Wilcoxon (Breslow) pentru compararea acestora.

Rezultate și discuții. Pacientele din loturile I și II (375) au început programul complex de tratament cu PCHTN. Eficacitatea nemijlocită a curelor de PCHTN a fost următoarea: eficacitatea globală (RC+RP>50%) a PCHTN a constituit 187 (49,9%) de cazuri, iar stabilizarea procesului s-a înregistrat în 186 (49,6%) de cazuri.

La administrarea schemei CMF efect obiectiv s-a obținut la 104 (44,9%) paciente și stabilizare – la 126 (54,2%) de paciente. La PCHTN după schema CAF – respectiv, 83 (58%) și 60 (42%).

Cele expuse mai sus nu relevă diferența statistic veridică dintre schemele de PCHTN (cu antracicline și fără) după eficacitatea nemijlocită ($P>0,05$), însă durata medie a remisiunii a fost mai mare la schema CMF – $48,5\pm1,8$ luni față de cea la schema CAF – $30,0\pm1,5$ luni ($P<0,001$). După finisarea PCHTN, peste 2-3 săptămâni pacientele au administrat TGT preoperator. Din 375 de paciente din loturile I și II 43 (11,5%) de paciente n-au administrat TGT preoperatorie (din diferite motive). Astfel, eficacitatea terapiei preoperatorii (PCHTN + TGT) a fost evaluată la 332 (88,5%) de paciente (tab. 1).

Tabelul 1

**Eficacitatea nemijlocită a tratamentului preoperator
(PCHTN + TGT) în cancerul glandei mamare**

<i>Eficacitatea</i>	<i>Numărul de bolnavi</i>	
	<i>Abs.</i>	<i>%</i>
RC	4	1,21
RP> 50%	219	66,16
RC + RP > 50%	223	67,37
Stabilizare	107	32,33
Avansare	2	0,3
În total	332	100

Astfel, eficacitatea obiectivă ($RC + RP > 50\%$) în tratamentul preoperator (PCHTN + TGT) a constituit 223 (67,37%) de cazuri, stabilizare s-a înregistrat la 107 (32,33%) paciente, iar în 2 (0,3%) cazuri avansare în continuare a procesului pe fond de tratament.

La 2-3 săptămâni după finisarea TGT preoperatorii se îndeplinea mastectomie radicală. Din 375 de paciente au administrat etapa chirurgicală de tratament 268 (71,47%).

După mastectomie toate pacientele au administrat PCHTA conform schemei CMF – 2 sau FAC – 2. În lotul I PCHTA a fost efectuată în program deplin (CMF – 2 – 6 cure și la FAC - 2 - 4 cure cu repaus de 28 de zile), durata medie de viață la aceste paciente constituind $48,9 \pm 1,6$ luni. În lotul II au administrat PCHTA în program nedeplin (3-5 cure) 126 de paciente, durata medie de viață a acestora fiind mai joasă – $35,8 \pm 1,8$ luni ($P < 0,01$). Cele expuse mai sus sunt în favoarea efectuării PCHTA în program deplin.

Rezultatele la distanță în tratamentul cancerului glandei mamare, st. II-III, au fost evaluate la toate 584 de paciente. Analizând durata medie de viață pe loturi și supraviețuirea de 1, 3, 5 ani, am determinat că la lotul I (172 de paciente) (29,45%) durata medie de viață a fost de $50,0 \pm 2,8$ luni, la lotul II (203 (34,76%) – de $39,8 \pm 1,6$ luni și la lotul III (209 (30,79%) – numai de $28,6 \pm 1,9$ luni. Comparând durata medie de viață între loturi, am evidențiat o corelație statistică veridică în favoarea pacientelor tratate cu programul complex de tratament (PCHTN+TGT+MER+PCHTA) - $P < 0,001$. Cele expuse mai sus sunt prezentate în *tab. 2*.

Deoarece una din sarcinile investigației a fost evaluarea eficacității tratamentului în funcție de schemele de PCHTN (CMF sau CAF), a fost analizată supraviețuirea pacientelor și în funcție de aceasta.

Tabelul 2

Rezultatele la distanță ale tratamentului cancerului glandei mamare în funcție de programele complex și necomplex

<i>Program de tratament (loturi)</i>	<i>Nr. total</i>		<i>Durata supraviețuirii (luni)</i>
	<i>abs.</i>	<i>%</i>	<i>M\pmm</i>
I complex	172	29,45	$50 \pm 2,0$
II necomplex	203	34,76	$39,8 \pm 1,6$
III control	209	35,79	$28,6 \pm 1,9$
În total	584	100,0	$44,5 \pm 1,3$
P			$P < 0,001$

Fiindcă PCHTN au administrat 375 de paciente, supraviețuirea acestora a fost analizată în funcție de schema de PCHTN (*tab. 3*).

Tabelul 3

Rezultatele la distanță a PCHTN conform schemelor

<i>Schema de PCHTN</i>	<i>Nr. total</i>		<i>Supraviețuirea</i>	<i>P</i>
	<i>abs.</i>	<i>%</i>	<i>M\pmm</i>	
CAF	143	38,1	$33,3 \pm 1,5$	<0,001
CMF	232	61,9	$51,9 \pm 1,7$	
În total	375	100,0	$44,8 \pm 1,3$	

Astfel, durata medie de viață a pacientelor care au administrat schema CAF a fost de $33,31 \pm 1,5$ luni cu supraviețuirea peste 1,3 și 5 ani: 97,8%; 84,6% și 80,4%, iar la pacientele tratate după schema CMF durata medie de viață a alcătuit $51,9 \pm 1,7$ luni cu supraviețuirea peste 1,3 și 5 ani: 98,3%; 80,9% și 76,3%.

Analiza comparativă a duratei medii de viață pe scheme a determinat o corelație statistic veridică ($P < 0,001$) în favoarea schemei CMF, pe când supraviețuirea peste 1,3 și 5 ani a fost, practic, identică ($P > 0,05$). Comparând supraviețuirea pacienților peste 1,3 și 5 ani, care au administrat PCHTN (loturile I și II) și a celor care n-au administrat (lotul III), s-a constatat că supraviețuirea peste 1,3 și 5 ani la aplicarea PCHTN a constituit: 98,1%; 82,8% și 78,4%, iar fără PCHTN: 92,8%; 49,9% și 33,5% respectiv. Cele expuse mai sus sunt în favoarea tratamentului complex cu includerea PCHTN – corelație statistic veridică ($P < 0,01$) (fig. 1). Supraviețuirea pacienților în funcție de programul de tratament aplicat este prezentată în fig. 2. După cum se vede din figură, curba de supraviețuire a pacienților tratați după program complex este cea mai majoră, apoi urmează curba de supraviețuire a pacienților cu program complex nedeplin, cea mai joasă fiind curba de supraviețuire a pacienților care au administrat inițial TGT preoperatorie și mastectomie. Comparând curbele de supraviețuire după criteriile Cox-Mantel (Log-Rank) și Wilcoxon (Breslow), s-a constatat o corelație statistic veridică între acestea ($P < 0,001$).

Supraviețuirea peste 1,3 și 5 ani în funcție de programul de tratament a fost următoarea: la programul complex (lotul I) - 98,8%; 91,6% și 90,0%; la programul complex nedeplin (lotul II) – 96,5%; 73,8% și 66,1%; la lotul de control, respectiv: 92,8%; 49,9% și 33,5%.

Analiza comparativă a supraviețuirii peste 1,3 și 5 ani la diferite programe de tratament a determinat că cele mai bune rezultate au fost obținute la programul complex, comparativ cu cel nedeplin sau cu lotul de control (fără PCHTN) - $P < 0,01$.

Cele expuse mai sus demonstrează necesitatea tratamentului cancerului glandei mamare, st. II-III, în program complex.

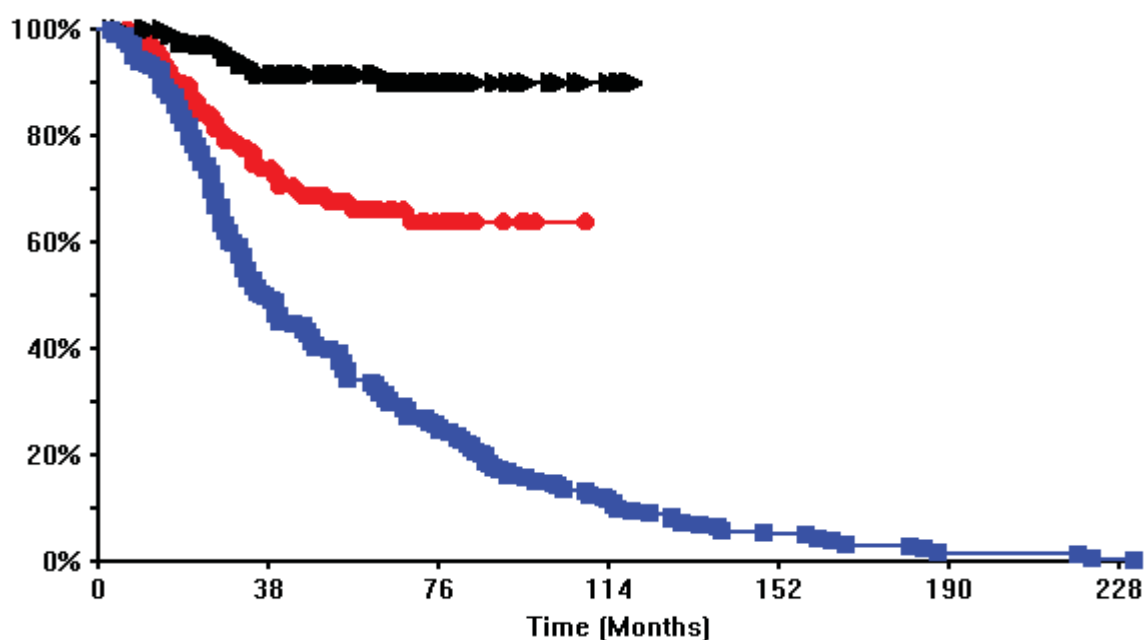


Figura 1. Supraviețuirea pacienților cu CGM în funcție de metoda de tratament

- 1 Schema CAF, 143 de bolnave
- 2 Schema CMF, 232 de bolnave
- 3 Fără PCHTN, 209 bolnave

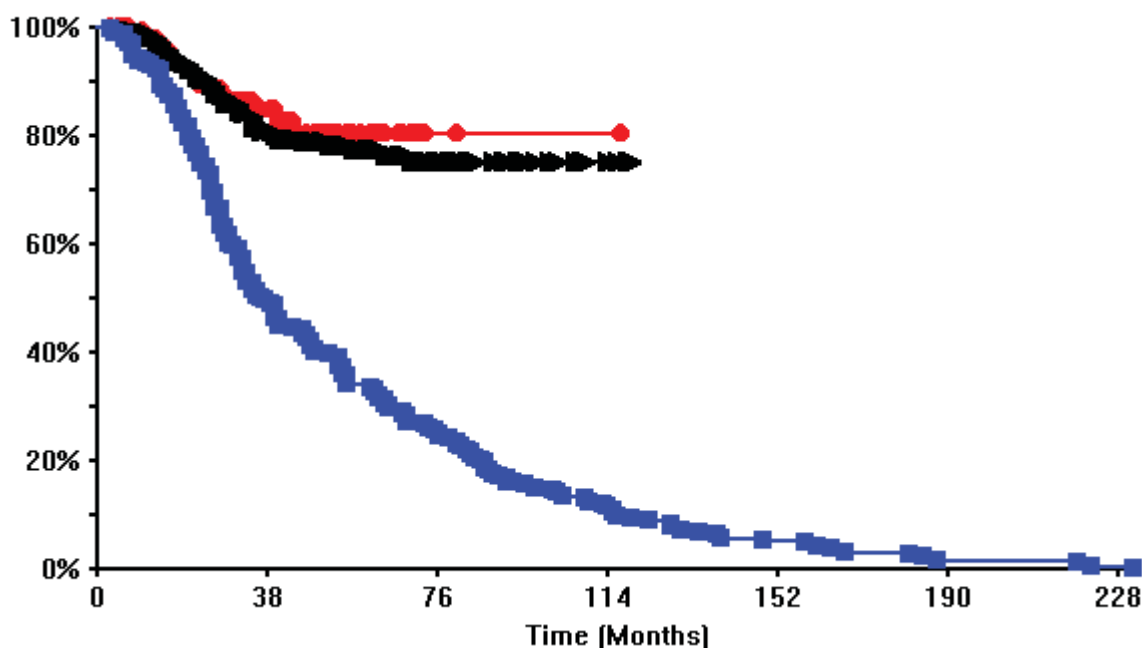


Figura 2. Supraviețuirea pacienților cu CGM în funcție de programul de tratament

- 1 Program complex, 172 de bolnave
- 2 Program ne deplin, 203 bolnave
- 3 Lotul de control, 209 bolnave

Concluzii

1. Evoluția agresivă a cancerului glandei mamare impune necesitatea tratamentului complex cu includerea polichimioterpiei la diferite etape de tratament, a radioterapiei și a metodei chirurgicale.
2. Polichimioterapia neoadjuvantă permite a obține o eficacitate obiectivă în 49,9% cazuri cu randamentul eficacității schemei CMF de 44,9% și al schemei CAF - în 58% cazuri, iar la continuarea tratamentului cu TGT preoperatorie eficacitatea obiectivă globală a crescut până la 67,4% cazuri cu înregistrarea patomorfozei de gradul III+IV în 33,6% cazuri.
3. Polichimioterapia adjuvantă în program deplin permite veridic a îmbunătăți supraviețuirea pacienților, comparativ cu supraviețuirea celor cu program nedeplin de PCHTA, respectiv, 48,9 luni și 35,8 luni ($P < 0,001$) și reprezintă o componentă obligatorie necesară în tratamentul CGM.
4. Analiza comparativă a schemelor de PCHTN (CMF și CAF) nu a constatat o corelație statistic veridică în favoarea acestora și eficacitatea neimijlocită în supraviețuirea peste 1,3 și 5 luni, însă s-a înregistrat o corelație între durata medie de remisiune și supraviețuire în favoarea schemei CMF, prin urmare, antraciclina nu dau rezultatul așteptat.
5. Analiza rezultatelor la distanță peste 1,3 și 5 ani a relevat o supraviețuire majoră a pacienților tratate după programul complex – 98,9%; 91,6% și 90% față de cele cu tratamentul complex nedeplin – 96,5%; 73,8% și 66,1%, dar mai ales, față de supraviețuirea pacienților din lotul de control la care tratamentul a fost inițiat cu TGT preoperatorie și mastectomie: respectiv, 92,8%; 49,9% și 33,5% ($P < 0,01$).

Bibliografie selectivă

1. Jemal A., Murray T., Samuels A. et. al., *Cancer Statistics*, 2003. CA Cancer J.Clin., 2003; 53:5-26.
2. Jovmir V. C., *Perspective în diagnosticul și tratamentul carcinomului in situ al glandei mamare* // Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale, Chișinău, 2005, p.75 -78.
3. Norton L., *New principles of the cytotoxic systemic therapy of primary breast cancer. 4 th Pan European Cancer Symposium. A new era in the management of breast cancer: improved survival with modern treatment modalities*, Cannes, 2000, 7-9.
4. M.Sofroni, N.Godoroja, V.Cernat, *Eficacitatea activităților în cadrul programului*

suplimentar de combatere și profilaxie a cancerului glandei mamare și cancerului colului uterin. Congresul II Național de Oncologie, Chișinău, 2005, p.14-16.

5. Виноградов В.М., Исаева И.Е., Ялыныч Н.Н., *Неоадьювантная интенсивная химиолучевая терапия больных раком молочной железы. Материалы III съезда онкологов и радиологов СНГ, часть II, Минск, 25-28 мая 2004г., с. 46.*

6. Возный Э.К., Добровольская Н.Ю., Гуров С.Н., *Некоторые аспекты неоадьювантной терапии местно-распространенного рака молочной железы. Юбил. Сб. “Этюды химиотерапии”, Москва, 2000, с. 90- 98.*

7. Летягин В.П., *Стандарты лечения больных первичным раком молочной железы. Материалы III съезда онкологов и радиологов СНГ. часть II, Минск, 25-28 мая 2004г., с. 61 - 62.*

8. Манзюк Л.В., Комов Д.В., Хайленко В.А., *Комбинированное лечение местно – распространенного рака молочной железы // Вопросы Онкологии, Санкт-Петербург, N 6, том 47, 2001, с.740 – 743.*

9. Пак Д. Д., Пономарев Р.С., *Гормонозависимые опухоли. Материалы IX Всероссийской конференции онкологов, СПб., 2002 г., с. 146.*

Rezumat

Studiul a fost consacrat unei probleme actuale a oncologiei - ameliorarea rezultatelor la distanță ale tratamentului radical în cancerul glandei mamare, stadiile II – III – și se bazează pe 584 de cazuri clinice.

S-a constatat supraviețuire maximă la pacientele care au administrat tratament cu includerea: polichimioterapiei neoadjuvante, telegamaterapiei, preoperatoriei, mastectomiei radicale și polichimioterapiei adjuvante.

Rezultatele obținute confirmă necesitatea tratamentului complex al cancerului glandei mamare, stadiile II – III, cu includerea metodelor terapeutice sus-numite.

Summary

This research is dedicated to the study of an actual oncology problem, concerning the improvement of distance results during the radical treatment of breast cancer, II and III degree, and it is based on 584 clinical cases. It was established that the patients with the highest level of survival were those, who were provided with a treatment, which included: pre-surgical polychemotherapy; pre-surgical telegammatherapy; radical mastectomy and postoperative polychemo-therapy.

The obtained results confirm the necessity of a complex treatment of breast cancer, II and III degree, using the above-mentioned therapeutic methods.

MALFORMAȚIILE CONGENITALE – PATOLOGIE ECOLOGICĂ

Ludmila Ețco, dr. h. în medicină, prof. cercet., **P.Stratulat**, dr. h. în medicină, prof. univ., **Liubov Vasilos**, dr. h. în medicină, prof. univ.; **Ala Cojocar**, dr. în medicină, **Elena Grigori**, dr. în medicină, IMSP Institutul de Cercetări Științifice în Domeniul Ocrotirii Sănătății Mamei și Copilului

Acțiunea distructivă a omului asupra naturii a cauzat riscul ecopatogen pentru sănătatea locuitorilor planetei. Această stare este agravată de modificările globale ce au loc pe Pământ, dar și de particularitățile regionale. Din acestea fac parte factorii teritoriali climaterico-geografici, geochimici, sursele locale de poluare a biosferei, nivelul socioeconomic al populației etc.

Unul din factorii care au influențat sănătatea și soarta multor milioane de oameni a fost accidentul nuclear de la Centrala Atomică Energetică (CAE) Cernobîl din 1986, tragedie a secolului al XX-lea.